

28 Rec'd PCT/PTO 09 OCT 1998

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

CERTIFICATE OF TRANSLATION

Honourable Commissioner of
Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

I, JOHN CHARLES MCGILLEY B.A. A.I.T.I, Technical
Translator, of c/o Burravoe Limited, 34 East Stockwell
Street, Colchester, Essex, England,

hereby state:

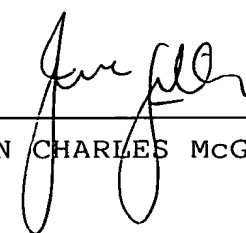
THAT I am well acquainted with the French and
English languages.

THAT I translated the document identified as
corresponding to the amended claims of International
Application No. PCT/FR97/00649 filed on 11th April 1997
from French into English;

THAT the attached English translation is a true and
correct translation of the amended claims of
International Application No. PCT/FR97/00649

to the best of my knowledge and belief; and

THAT all statements made of my own knowledge are
true and that all statements made on information and
belief are believed to be true and further, that these
statements are made with the knowledge that wilful false
statements and the like are punishable by fine or
imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of
the United States Code



JOHN CHARLES MCGILLEY

Patent PCT/FR97/00649

of 11 April 1997

5

CLAIMS

1/ Monoclonal antibodies or their fragments, more particularly, their Fv, Fab, and F(ab')₂ fragments, characterized in that they recognize an epitope of a bacterium of the species *T. equigenitalis*, and in that they do not exhibit a crossed reaction with an epitope or with epitopes of a bacterium of a different *Taylorella* species or a bacterium of a different genus.

2/ Monoclonal antibodies or their fragments, according to claim 1, characterized in that they are capable of recognizing proteins of *T. equigenitalis* of the group comprising proteins such as proteins of 150 kDa, 120 kDa, 52.7 kDa or 22 (LPS) kDa.

3/ Monoclonal antibodies, characterized in that they can be obtained from hybrids

- by fusion of non-secreting murine myeloma cells with spleen cells from mice immunized by means of an inactivated strain of the species *T. equigenitalis* or extract(s) of such a strain, and

- cloning and selection according to the capacity of their culture supernatant to recognize an epitope or epitopes of a bacterium of the species *T. equigenitalis*, and not exhibit a crossed reaction with an epitope or epitopes of a bacterium of a different *Taylorella* species or a bacterium of a different genus,

- recovery of the required monoclonal antibodies, followed if necessary by purification.

4/ Immunogenic proteins, characterized in that they are capable of interacting with monoclonal antibodies or their fragments according to any one of claims 1 to 3.

5/ Monoclonal antibodies, and their fragments, especially their Fv, Fab, and F(ab')₂ fragments, characterized in that they are anti-antibodies, i.e.

antibodies capable of interacting with the monoclonal antibodies or their fragments according to any one of claims 1 to 3.

5 6/ A method of obtaining monoclonal antibodies according to any one of claims 1 to 3, characterized in that it comprises:

- the fusion of non-secreting murine myeloma cells with spleen cells from mice immunized by means of a strain of the species *T. equigenitalis* or extract(s) from such a strain,
- 10 - screening by means of a detection technique, such as in particular indirect immunofluorescence, of hybridomas whose culture supernatants exhibit a positive reaction with a bacterium of the species *T. equigenitalis* or a fragment of the latter,
- 15 - selection by cloning of these hybridomas with respect to their reactivity, in relation to *T. equigenitalis*, and
- recovery of the monoclonal antibodies, followed if necessary by their purification.

20 7/ A method of obtaining monoclonal antibodies according to claim 5, characterized in that it comprises:

- the fusion of non-secreting murine myeloma cells with spleen cells from mice immunized by means of monoclonal antibodies or their fragments as defined in one of claims 1 to 3,
- 25 - screening by means of a detection technique, such as in particular indirect immunofluorescence, of hybridomas whose culture supernatants exhibit a positive reaction with one of the said monoclonal antibodies or their fragments,
- selection by cloning of these hybridomas, and
- 30 - recovery of the required anti-antibodies.

8/ Strains of hybridomas, characterized in that they are capable of secreting the monoclonal antibodies according to any one of claims 1 to 3.

35 9/ Strains of hybridomas, characterized in that they are capable of secreting the monoclonal antibodies according to claim 5.

10/ Method of identification of a bacterium of the species *T. equigenitalis* in a specimen or in a culture,

comprising:

- bringing the specimen or the culture to be analysed, which may contain *T. equigenitalis*, into contact with

- i. an effective quantity of at least one monoclonal antibody or a fragment of such an antibody according to any one of claims 1 to 3 and, optionally, blocking of the non antigen-antibody reactions,

- ii. or, as a variant, for detecting the presence of antibodies directed against *T. equigenitalis* with an immunogenic protein according to claim 4 or an antibody according to claim 5,

in conditions permitting a reaction of the antigen-antibody type, and

- detection of any product formed in a reaction of the antigen-antibody type.

11/ Method of diagnosis of an infection by *T. equigenitalis*, more particularly of contagious equine metritis in a specimen or a culture, comprising:

- bringing one or more monoclonal antibodies according to any one of claims 1 to 3 or their fragments, into contact with a biological sample, and

- detection of the reaction of the antigen-antibody type produced in the case when *T. equigenitalis* is present in the sample,

- and, optionally, blocking of the non antigen-antibody reactions, for example, by saturation of the specimen obtained by means of a serum from which anti-*T. equigenitalis* antibodies have been removed.

12/ Kits for application of a method according to one of claims 10 or 11, characterized in that they include

- one or more monoclonal antibodies or their fragments, according to any one of claims 1 to 3, or at least one immunogenic protein according to claim 4, or one or more monoclonal antibodies, or their fragments, according to claim 5,

- reagents, especially markers or buffers, for carrying out the intended immunologic reaction, and, optionally, reagents for blocking the non antigen-antibody reactions such

as mouse serum,

- as well as instructions for use.

13/ Pharmaceutical compositions, characterized in that they contain one or more monoclonal antibodies, or their
5 fragments, according to any one of claims 1 to 3, as vectors of medicaments or as agents of passive immunotherapy, alone or in combination with pharmaceutically inert vehicles.

14/ Vaccinal compositions, characterized in that they contain, in combination with physiologically acceptable
10 excipients, at least one immunogenic protein as defined according to claim 4, or one antibody according to claim 5, or one fragment of one such antibody, in sufficient quantity to evoke an immune response.

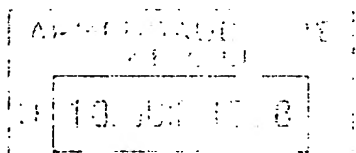
15 15/ Use of the monoclonal antibodies according to one of claims 1 to 3 for the elaboration of biosensors.

TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

ARMENGAUD, Alain
Cabinet ARMENGAUD AINE
3 Avenue Bugeaud
F - 75116 Paris
FRANCE



PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année)

16. 06. 98

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
CP/VB 58590-659

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR97/00649

Date du dépôt international (jour/mois/année)
11/04/1997

Date de priorité (jour/mois/année)
12/04/1996

Déposant

CONSEIL GENERAL DE L'ORNE et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.

2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.

3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Fonctionnaire autorisé

Hebert, W

Tél. (+49-89) 2399-8161



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire CP/VB 58590-659	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR97/00649	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/04/1997	Date de priorité (jour/mois/année) 12/04/1996
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07K16/12		
Déposant CONSEIL GENERAL DE L'ORNE et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 5 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 11/10/1997	Date d'achèvement du présent rapport 16. 06. 98
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Goetz, M N° de téléphone (+49-89) 2399-8697 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/00649

I. Bas du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-34 version initiale

Revendications, N°:

1-15 reçue(s) le 06/05/1998 avec lettre du 30/04/1998

Dessins, feuilles:

1/2,2/2 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/00649

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-15
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-15
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-15
	Non : Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Base de l'opinion

Description, pages:

1-34 version initiale

Revendications, N°:

1-15 reçue(s) le 06/05/1998 avec lettre du 30/04/1998

Dessins, feuilles:

1/2,2/2 version initiale

Opinion motivée

1. Bien qu'à la date de priorité de la présente demande, l'existence d'un anticorps monoclonal anti-*Taylorella Equigenitalis* (AcM anti-Te) **quelconque** était tout à fait à la portée de l'homme du métier, cf. les documents

D1 = The Veterinary Record 118/20, 1986, p. 562

D2 = Veterinary Microbiology 18/2, 1988, p. 155 - 161.

et la méthode classique de Köhler-Milstein, qui représente un outil utilisé couramment dans les sciences de génétique moléculaire, les AcM de la revendication 1, possédant les caractéristiques **particulières** récitées, telle que l'absence de réactions croisées, sont considérés inventives, vu la nature aléatoire du procédé de préparation d'AcM.

L'objet de la revendication 1 satisfait donc aux critères énoncées aux Art. 33(2) et (3) PCT.

- 1.1. Cette opinion est également valable pour les AcM de la revendication 3, caractérisés par leur procédé de production comprenant une étape de sélection selon le critère inventif de la revendication 1, et pour l'objet des revendications 4 - 15 qui se rattachent de manière directe ou indirecte à la revendication 1.

Certains documents cités

Conformément à la règle 70.10 PCT, l'administration chargée de l'examen international préliminaire cite le document **Veterinary Research 28/1, 1997, pages 65 - 76.**

Observations

1. Cette observation s'applique à la revendication 3, dans laquelle des anticorps monoclonaux **quelconques** sont caractérisés par un procédé de production ("*... ils peuvent être obtenus ...*" signifiant qu'il ne s'agit pas d'un procédé unique).

D'une manière générale, un produit/une substance ne peut être distingué d'un produit/d'une substance connue par l'indication seule de son procédé de préparation, puisque celui-ci ne comprend pas de caractéristique technique relative à la structure du produit/de la substance.

Afin d'éviter toute objection de manque de nouveauté et de clarté dans une procédure d'examen au niveau régional/national, il convient de signaler que les AcM de la revendication 3 ne comprennent pas ces éléments techniques nécessaires à caractériser leur structure, ce qui pourrait aisément être résolu en remplaçant "*Anticorps monoclonaux ...*" par "*Anticorps monoclonaux selon la revendication 1 ...*".

2. Il conviendrait de nommer les anti-anticorps monoclonaux de la revendication 5 "anticorps monoclonaux **anti-idiotyp**"; en effet, le terme simple "anti-anticorps" embrasse aussi tout anticorps interagissant d'une manière non-spécifique avec par exemple la portion F_c de l'anticorps monoclonal en question.

Il apparaît qu'une telle modification de la désignation des AcM de la revendication 5 est supportée par l'exemple 6.

REVENDEICATIONS

1/ Anticorps monoclonaux ou leurs fragments, plus particulièrement, leurs fragments Fv, Fab, F(ab')₂,
5 caractérisés en ce qu'ils reconnaissent un épitope d'une bactérie de l'espèce *T. equigenitalis*, et en ce qu'ils ne présentent pas de réaction croisée avec un ou des épitope(s) d'une bactérie d'une espèce *Taylorella* différente ou d'une bactérie d'un genre différent.

10 2/ Anticorps monoclonaux ou leurs fragments, selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont capables de reconnaître des protéines de *T. equigenitalis* du groupe comprenant des protéines telles que les protéines de 150 kDa, 120 kDa, 52,7 kDa ou 22 (LPS) kDa.

15 3/ Anticorps monoclonaux, caractérisés en ce qu'ils peuvent être obtenus à partir d'hybrides

- par fusion de cellules de myélome murin non sécrétrices avec des cellules spléniques issues de souris immunisées à l'aide d'une souche de l'espèce *T.*
20 *equigenitalis* inactivée ou d'extrait(s) d'une telle souche, et

- clonage et sélection selon la propriété de leur surnageant de culture à reconnaître un ou des épitope(s) d'une bactérie de l'espèce *T. equigenitalis*, et à ne pas
25 présenter de réaction croisée avec un ou des épitope(s) d'une bactérie d'une espèce *Taylorella* différente ou d'une bactérie d'un genre différent,

- récupération des anticorps monoclonaux recherchés, suivie le cas échéant d'une purification.

30 4/ Protéines immunogènes, caractérisées en ce qu'elles sont capables d'interagir avec des anticorps

monoclonaux ou leurs fragments selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

5/ Anticorps monoclonaux, et leurs fragments, particulièrement leurs fragments Fv, Fab, F(ab')₂,
5 caractérisés en ce qu'il s'agit d'anti-anticorps, à savoir d'anticorps capables d'interagir avec les anticorps monoclonaux ou leurs fragments selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

6/ Procédé d'obtention d'anticorps monoclonaux
10 selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la fusion de cellules de myélome murin non sécrétrices avec des cellules spléniques issues de souris immunisées à l'aide d'une souche de l'espèce *T. equigenitalis* ou d'extrait(s) d'une telle souche,
15

- le criblage à l'aide d'une technique de révélation, telle que notamment l'immunofluorescence indirecte, des hybridomes dont les surnageants de culture présentent une réaction positive avec une bactérie de
20 l'espèce *T. equigenitalis* ou un fragment de celle-ci,

- la sélection par clonage de tels hybridomes au regard de leur réactivité, par rapport à *T. equigenitalis*,
et

- la récupération des anticorps monoclonaux, suivie
25 le cas échéant de leur purification.

7/ Procédé d'obtention d'anticorps monoclonaux selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la fusion de cellules de myélome murin non sécrétrices avec des cellules spléniques issues de souris immunisées à l'aide d'anticorps monoclonaux ou de leurs
30 fragments tels que défini(s) dans l'une des revendications 1 à 3,

- le criblage à l'aide d'une technique de révélation, telle que notamment l'immunofluorescence indirecte, des hybridomes dont les surnageants de culture présentent une réaction positive avec l'un desdits
5 anticorps monoclonaux ou leurs fragments,

- la sélection par clonage de tels hybridomes, et

- la récupération des anti-anticorps recherchés.

8/ Souches d'hybridomes caractérisées en ce qu'elles sont capables de sécréter des anticorps monoclonaux selon
10 l'une quelconque des revendications 1 à 3.

9/ Souches d'hybridomes caractérisées en ce qu'elles sont capables de sécréter des anticorps monoclonaux selon la revendication 5.

10/ Méthode d'identification d'une bactérie de
15 l'espèce *T. equigenitalis* dans un échantillon ou dans une culture, comprenant :

- la mise en contact de l'échantillon ou de la culture à analyser, susceptible de renfermer *T. equigenitalis*, avec

20 i. une quantité efficace d'au moins un anticorps monoclonal ou un fragment d'un tel anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et, optionnellement, blocage des réactions non antigène-anticorps,

25 ii. ou, en variante, pour mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés contre *T. equigenitalis* avec une protéine immunogène selon la revendication 4 ou un anticorps selon la revendication 5, dans des conditions permettant une réaction du type antigène-anticorps, et

30 - la révélation du produit de réaction de type antigène-anticorps éventuellement formé.

11/ Méthode de diagnostic d'une infection par *T. equigenitalis*, plus particulièrement de la métrite contagieuse équine dans un échantillon ou une culture, comprenant :

5 - la mise en contact d'un ou plusieurs anticorps monoclonaux selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou de leurs fragments, avec un prélèvement biologique, et

10 - la révélation de la réaction du type antigène-anticorps produite dans le cas de la présence de *T. equigenitalis* dans le prélèvement,

15 - et, optionnellement, le blocage des réactions non antigène-anticorps, par exemple, par saturation de l'échantillon prélevé à l'aide d'un sérum dépourvu d'anticorps anti-*T. equigenitalis*.

12/ Kits pour la mise en oeuvre d'une méthode selon l'une des revendications 10 ou 11, caractérisés en ce qu'ils comportent

20 - un ou plusieurs anticorps monoclonaux, ou leurs fragments, selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou au moins une protéine immunogène selon la revendication 4, ou un ou plusieurs anticorps monoclonaux, ou leurs fragments, selon la revendication 5,

25 - les réactifs, notamment les marqueurs ou tampons, permettant la réalisation de la réaction immunologique visée, et, optionnellement, des réactifs de blocage des réactions non antigène-anticorps tels que sérum de souris,

30 - ainsi qu'une notice d'utilisation.

13/ Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment un ou plusieurs anticorps

monoclonaux, ou leurs fragments, selon l'une quelconque
des revendications 1 à 3, comme vecteurs de médicaments
ou comme agents d'immunothérapie passive, seuls ou en
association avec des véhicules pharmaceutiquement
5 inertes.

14/ Compositions vaccinales, caractérisées en ce
qu'elles renferment, en association avec des excipients
physiologiquement acceptables, au moins une protéine
immunogène telle que définie selon la revendication 4, ou
10 un anticorps selon la revendication 5, ou un fragment
d'un tel anticorps, en quantité suffisante pour susciter
une réaction immunitaire.

15 15/ Utilisation des anticorps monoclonaux selon
l'une des revendications 1 à 3 pour l'élaboration de
biocapteurs.